

事例1（10月24日・月曜日に提示）

医学生のK君は、3週間程前に下痢と腹痛が続いて学校を休んだことを除けば、これまで特に大きな病気もせずに元気に過ごして来ました。

K君の様子がおかしいことに最初に気が付いたのは、お母さんです。「お前この頃、歩き方がおかしいよ」と言われました。でも、自分では特に具合の悪いところがあるとは感じていません。「気のせいだよ」と軽く受け流して、いつものように通勤途中のお母さんに駅まで自動車で送って貰いました。自動車を降りてホームに向かいながら、お母さんに手を振ろうと背伸びをしたつもりでしたが、うまく背伸びができず、両足ともすぐに踵が地面に下りてしまいました。気が付くと、電車の中で真っ直ぐに立っているのが難しくなっており、駅が近付いてブレーキが掛かる度につんのめりそうになりました。こんなことは今までありませんでした。

翌週になると両脚の力はますます弱くなり、朝起きてベッドから立ち上がるのに、脇の机で身体を支えなければいけなくなりました。また、これまで段を飛ばして駆け上がっていた駅の階段では、手すりにつかまって登るのがやっとなってしまいました。更に、腕の力も落ちてきて、電車の車内で薄い参考書を片手で持って読むことが出来なくなりました。持ち替えてもすぐに辛くなって本を下ろしてしまいます。

キーワード

- ☐ 下痢・腹痛
- ☐ 歩容の異常
- ☐ 背伸び
- ☐ 踵を挙げ続けられない
- ☐ 真っ直ぐ立つのが難しい
- ☐ ブレーキでつんのめる
- ☐ 両脚の脱力
- ☐ 支えないと起きられない
- ☐ 階段を昇れない
- ☐ 腕力の低下
- ☐ 本を支えられない
- ☐ 持ち替えても辛くなる

こんなことを考えてみよう

- ☐ 下痢と腹痛を起こす病原体にはどのようなものがあるだろうか
- ☐ 下痢と腹痛が起こってから治るまでに、体内で何が起きているだろうか
- ☐ 背伸びをして支えられない原因は何か
- ☐ 電車の中で真っ直ぐ立つためにはどのような反射のしくみが働いているのか
- ☐ 階段を上れない程の筋力低下は何を示唆するだろうか
- ☐ 薄い参考書を片手で持っていられないとはどういうことか

事例2（10月26日・水曜日に提示）

K君は、バスに乗るのも、バスから降りて教室まで歩くのも急激に辛くなってきた自分の身体が心配になって、自分が通う医学部の神経内科を受診しました。以前講義を聴いたことのあるM先生が、丁寧に病歴を聴いてくれ、徒手筋力検査と握力の検査、それに膝蓋腱、アキレス腱、上腕二頭筋、上腕三頭筋の腱反射を手際良く調べてくれました。その上でM先生はK君に、ここ一ヶ月くらいの間に風邪のような症状や下痢はなかったかと尋ねました。K君は、およそひと月前に友人と「肉フェス」に行き、そこで新鮮だというトリの刺身やレバーペーストを食べたこと、その後ひどい下痢と腹痛が続いたが、家で休んでいたら数日で治ったことを思い出して話しました。

M先生は、四肢の対称性の筋力低下と腱反射の消失、それに先行する下痢の病歴から、臨床的にGuillain-Barré症候群と考えて間違いないこと、進行すると呼吸筋麻痺が起こったり、肺塞栓症などの合併症を生じたりすることがあるので、直ちに入院する必要があること、治療には直接影響しないが、予後の予測のためにも血液検査と神経伝導検査を受けてほしいことをK君に告げました。K君は、神経内科に入院するので髄液検査をされるのではないかと心配していましたが、M先生は必要ないとの意見でした。

キーワード

- ☐ 歩くのが辛い
- ☐ 神経内科
- ☐ 徒手筋力検査
- ☐ 握力
- ☐ 腱反射
- ☐ 上気道感染(風邪症状)
- ☐ 下痢
- ☐ 肉フェス
- ☐ トリの刺身
- ☐ レバーペースト
- ☐ 対称性の筋力低下
- ☐ Guillain-Barré症候群
- ☐ 呼吸筋麻痺
- ☐ 肺塞栓症
- ☐ 入院
- ☐ 血液検査
- ☐ 神経伝導検査
- ☐ 髄液検査
- ☐ 治療
- ☐ 予後予測

こんなことを考えてみよう

- ☐ 神経内科はどのような疾患を扱うのか
- ☐ 筋力の検査はどのように行うのか
- ☐ トリの生肉を食べることにはどのような危険性があるのか
- ☐ K君の下痢の原因はどのようなものと推測されるか
- ☐ Guillain-Barré症候群とはどのような疾患か

- ☐ Guillain-Barré症候群の病因や病態生理はどのようなものか
- ☐ 呼吸筋麻痺の原因は何か
- ☐ Guillain-Barré症候群に肺塞栓症が合併することがあるのは何故か
- ☐ 血液検査で何を調べるのか
- ☐ 神経伝導検査はどのように行うのか
- ☐ 髄液検査はどのように行うのか
- ☐ M先生が髄液検査を必要無しと考えた理由は何か
- ☐ K君には、他にどのような症状・所見があると考えられるか

解説

今年の事例では、Georges Charles Guillain, Jean Alexandre Barré, 及びAndré Strohlによる疾患概念の提唱から丁度100年目を迎える感染後免疫性多発神経障害、Guillain-Barré症候群を採り上げます。Guillain-Barré症候群の発症メカニズムを学ぶことで、講義でも触れる、分子相同性(molecular mimicry)による自己反応性抗体の産生メカニズムや、補体依存性細胞傷害機構、及びFc受容体や補体受容体の機能を予習・復習し、更に補体系の制御因子についても自己学習をします。また、糖鎖性抗原に対してIgG抗体が産生されるメカニズムを考え、最終的にはここ数年連続して採り上げてきた抗体医薬についても学びます。

同時に、各種ガングリオシドの生体内組織分布と微生物の糖鎖、特にリポオリゴ糖との分子相同性が、Guillain-Barré症候群と類縁疾患の病型に与える影響についても自己学習しますが、それはまさに本学神経内科の楠教授のグループが先鞭を付け、世界をリードしている研究領域であり、学生の皆さんは、その事実を誇りを持って学んでくれるものと期待します。

Guillain-Barré症候群は、何らかの微生物感染を引き金としてその回復期以降に発症する、多発末梢神経障害(ポリニューロパチー)であり、以前は髄鞘が免疫学的に破壊される脱髄型が主体と考えられていましたが、現在では軸索障害を主体とするものもあることがわかっていきます¹⁻³⁾。脱髄型のGuillain-Barré症候群は、急性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: AIDP)と呼ばれ、軸索障害型は運動神経の軸索が主に傷害されるacute motor axonal neuropathy (AMAN)と、運動神経に加え感覚神経の軸索も傷害されるacute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN)に分類されます。また、類縁疾患として外眼筋麻痺と小脳性運動失調症を起こすFisher症候群(Miller Fisher症候群とも呼ぶが、Miller Fisherは単一人物の姓であることに注意)、頸部、肩、上肢近位部と咽頭部の進行性脱力を主体とするpharyngeal-cervical-brachial weaknessなどがあります。

全世界的に発症頻度は年間10万人あたり0.9～1.9例前後とされ、年齢は2峰性で若年成人と高齢者にピークを持つとされます¹⁻³⁾。また、僅かに男性の方が多いようです。生涯罹患率はおおよそ1,000人あたり一人とされますから、本学部の学生の皆さんからも、平均して10年に一人の罹患者が現れる計算になります。脱髄型と軸索障害型の割合には地域差があり、欧米ではGuillain-Barré症候群の最大90%が脱髄型であるのに対し、アジアや中南米では軸索障害型が35%～65%とされています。但し、この分類は後述の神経伝導検査の結果に大きく依存しており、発症初期に両者を正確に鑑別することは難しいため、イタリアの例では反復検査の結果脱髄型が67%から58%に減少し、逆に軸索障害型が18%から38%に増えたとの報告もあります¹⁾。脱髄型と軸索障害型の割合に地域差・人種差があるのは、発症の引き金になる病原体の分布とその遺伝子型の違い、及び未知の宿主因子(免疫応答遺伝子?)の影響があるためと考えられます。

Guillain-Barré症候群患者のおよそ2/3では、何らかの先行感染の症状が認められます。主な先行感染の病原体は、カンピロバクター (*Campylobacter jejuni*) の同定例がおよそ30%、サイトメガロウイルスの同定例がおよそ10%で、他にEBウイルスなどがあります¹⁻³⁾。C. jejuni感染が同定された例ではAMANを発症する割合が高くなります。C. jejuni感染者におけるGuillain-Barré症候群発症率は1,000例あたり0.25～0.65、サイトメガロウイルス初感染後のGuillain-Barré症候群発症率は1,000例あたり0.6～2.2ですので、当然ながら先行感染が全ての例で感染後免疫性多発神経障害に結びつく訳ではありません。何が発症の有無を決定するのかは、今のところ不明です。この他、ある種のワクチン接種、特に1976年のブタインフルエンザワクチン集団接種に関連してGuillain-Barré症候群の発症率が高まったこと、最近ではジカウイルス感染症とGuillain-Barré症候群の関連などが注目されていますが、2009年のブタインフルエンザワクチン集団接種では、Guillain-Barré症候群の頻度増大はなかったようです。

K君の例ではC. jejuniによる食中毒が先行感染であったと考えられます。カンピロバクターはトリやウシなどの家禽・家畜の腸管内に保菌されており、多くは食肉処理の段階で汚染が生じてヒトに感染しますが、米国ではかつて飲料水を介する集団感染事例がありました⁴⁾。十数種に及ぶカンピロバクター属のうち、C. jejuniとC. coliが食中毒患者からの分離菌の大半を占めると言われます。カンピロバクターは動物の腸でしか生存できず、熱や乾燥に弱いいため、通常の調理によって死滅しますが、生肉の摂取や加熱調理の不足が感染の原因となります。平成27年に国内で発生したカンピロバクター食中毒318件のうち、原因食として鶏肉が疑われるものが92例と言われます。また、厚生労働省の研究班によるカンピロバクター汚染検査では、鶏レバーの汚染率は66%にも及んだとされます。

症状は下痢、腹痛、発熱、悪心・嘔吐、頭痛、悪寒などであり、大半の患者は1週間程度で治癒します。感染後は消化管の免疫系が活性化され、急性期には主にIgAが産生されますが、その後腸間膜リンパ節でIgG抗体の産生が起こります。腸間膜リンパ節におけるTリンパ球のサイトカイン産生は、初期にはTh1優位、後にTh2優位になるとされます⁵⁾。感染から回復し、腸間膜リンパ節でIgG抗体の産生が高まる時期に、ごく一部の感染者ではGuillain-Barré症候群が発症します。

Guillain-Barré症候群の診断は臨牀的に行われます⁶⁾。診断に必要な特徴は、

A. 2肢以上の進行性筋力低下

(軽度の運動失調を伴ったり伴わなかったりする両下肢の軽度の筋力低下から、四肢・体幹の筋麻痺や球麻痺、顔面筋麻痺、外眼筋麻痺までを含む完全な麻痺までがありうる)

B. 冒された全ての部位での腱反射消失

です。この他、診断を強く支持する特徴として

1. 筋力低下が急速に出現するが、通常4週目までに進行が停止すること
2. 障害が比較対称性であること
3. 軽度の感覚障害を伴うことがあること
4. 顔面の筋力低下が約50%に見られるなど、脳神経障害を伴うことがあること
5. 進行が停止してから2～4週で回復し始めるのが普通であるが、数ヶ月遅れることもあること
6. 頻脈、不整脈、起立性低血圧などの自律神経機能障害を伴うことがあること

7. 神経症状の発症時には発熱がないこと

などが挙げられています。

昔から髄液所見として白血球数の増加を伴わない蛋白上昇 (CSF albuminocytological dissociation) が挙げられていますが、発症初期には異常を認めない場合が多く、発症後1週間でalbuminocytological dissociationが見られる例は5割を超えないと言われます。勿論、中枢神経系の感染症などとの鑑別が必要な場合には、この検査が実施されます。

なお、事例1における初期症状の記載は、患者自身が執筆した単行本(山口 隼人:「みゅうのあんよパパにあげる」、日本文学館, 2006)を下敷きにしています。この患者は、実際にはGuillain-Barré症候群ではなく、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP)と診断されましたが、急性期の症状はGuillain-Barré症候群と鑑別が必要で、体験に基づく具体的な記載が参考になるので、改変して採り上げさせて頂きました。

事例3（10月28日・金曜日に提示）

K君の神経伝導検査では、伝導遅延はなく、活動電位の低下が認められました。また、血液の抗体検査を行ったところ、GM1ガングリオシドに対するIgGクラスの抗体が上昇しているとのことでした。M先生は「これはGuillain-Barré症候群の中でもAMANと言うタイプだと考えられるね。複視などの外眼筋症状や運動失調がなく、不整脈や血圧異常など自律神経異常がはっきりとは出ていないこと、明確な感覚異常が出ていないこともAMANと一致する。唯、このタイプは四肢の脱力が長く続くことがあるので、回復までに時間がかかるかも知れないと考えておいて下さい」と言い、血清IgAの検査後、すぐにヒト免疫グロブリンの静注療法を始めることになりました。

K君は、ガングリオシドって何だったかなと思い、同級生に生化学の教科書を調べて貰うことにしました。

キーワード

- ☐ 神経伝導検査
- ☐ 伝導遅延
- ☐ 活動電位低下
- ☐ ガングリオシド
- ☐ GM1
- ☐ IgG
- ☐ AMAN
- ☐ 複視
- ☐ 運動失調
- ☐ 自律神経障害
- ☐ 感覚異常
- ☐ ヒト免疫グロブリン静注療法
- ☐ 血清IgA

こんなことを考えてみよう

- ☐ 糖脂質にはどのようなものがあるか
- ☐ ガングリオシドの構造はどのようなものか
- ☐ ガングリオシドは、その構造からどのように分類されるか
- ☐ ガングリオシドはどこに分布しているか
- ☐ 神経伝導検査で何がわかるのか
- ☐ IgGとはどのような性質を持った抗体分子か
- ☐ 病原体に対してIgGクラスの抗体ができるのはどのような場合か
- ☐ IgG以外に、抗体のクラスにはどのようなものがあるか
- ☐ IgGクラスの抗体産生は、どのように制御されているか
- ☐ ガングリオシドに対する抗体はどのようにして作られるのか
- ☐ M先生は何故K君の血清IgAを検査したのだろうか？
- ☐ ヒト免疫グロブリン静注療法とIgAは関係があるのだろうか

解説

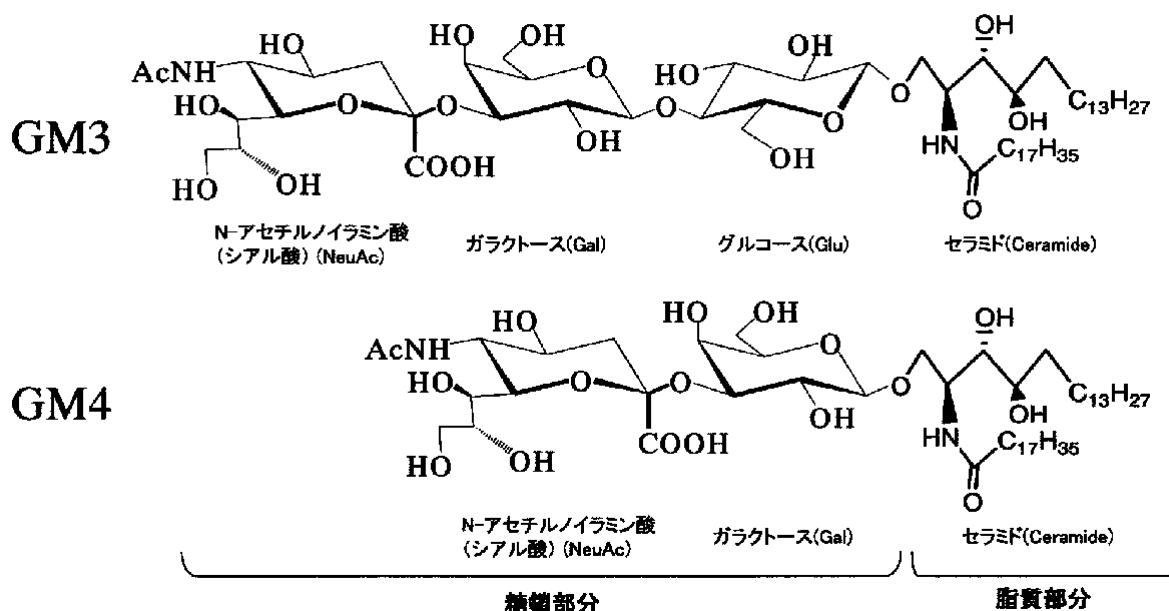
感染後免疫性多発神経障害であるGuillain-Barré症状群では、微生物感染からの回復期に誘導された免疫反応が、末梢神経組織の免疫学的機序による傷害とそれに引き続く機能

異常の原因となっていると考えられます。脱髄型のAIDPの場合に、神経組織の傷害に關与すると考えられる免疫反応の抗原特異性は未だにはっきりとはわかっていないのですが、*C. jejuni*感染に引き続く軸索型のGuillain-Barré症候群と、類縁のFisher症候群の場合は、*C. jejuni*外膜リポオリゴ糖 (lipo-oligosaccharides: LOS) と神経組織の糖脂質ガングリオシドとの間の分子相同性 (molecular mimicry) の存在が比較的明らかになっています^{7, 8)}。分子相同性による抗ガングリオシド抗体の産生と軸索障害の關係を明らかにする過程で、我が国の研究者、特に本学神経内科の楠教授のグループが果たした貢献は極めて大きいものがあります。

動物細胞の細胞膜脂質二重層には表裏の違いがあり、細胞質に面する側にはフォスファチジルセリン (PS) を含むリン脂質が多く、一方細胞の外に面する側には糖脂質が多いこと、本来細胞膜の内側に局在しているPSが細胞の外に面する側に移動 (translocation) することが、マクロファージによるアポトーシス細胞の認識に關わることは講義でも述べています。

動物細胞の細胞膜を構成する脂質のうち、複合脂質はリン脂質と糖脂質に大きく分けられますが、何れの場合も、その骨格部分の構造により、グリセロールに脂肪酸がエステル結合したグリセリン脂質・グリセロ糖脂質と、長鎖塩基成分に脂肪酸がアミド結合したセラミドを共通構造とするスフィンゴリン脂質・スフィンゴ糖脂質が存在します。ヒトの赤血球膜では、フォスファチジルコリンが21%、PSとフォスファチジルエタノールアミンが合わせて29%に対して、セラミドにフォスフォコリンが結合したスフィンゴミエリンが21%と言われます。その名前の通り、スフィンゴミエリンは神経組織の髄鞘に多く存在しています。セラミド骨格にグルコースが結合したグルコシルセラミド (グルコセレブロシド) は赤血球膜にも多く含まれるのに対し、ガラクトースが結合したガラクトシルセラミド (ガラクトセレブロシド) は、神経組織に多く分布しています。ガラクトシルセラミドの一種であるガングリオシドは、神経組織の成長に關与すると言われています。

ガングリオシドの構造式



ガングリオシドは、セラミドに一つ以上のシアル酸 (N-アセチルノイラミン酸) を含んだオリゴ糖鎖が結合したガラクトシルセラミドで、神経系、特に灰白質に特に多く分布しています。ガングリオシドの名称は、ガラクトースとN-アセチルガラクトサミンから成るオリゴ糖鎖にいくつのシアル酸が結合しているかによって決まり、シアル酸が一つの場合はM (Mono)、二つならD (Di)、三つならT (Tri)、そして4つならQ (Quadri)となります。ヒトの神経組織におけるガングリ

オシドの分布には部位による違いがあり、末梢の運動及び感覚神経にはGM1とGD1aがほぼ同じ比率で見られるのに対し、GQ1bは動眼神経、滑車神経、外転神経と筋紡錘に強く発現しており、舌咽神経や迷走神経はGT1aとGQ1bを強く発現しています。

これらのガングリオシドの組織分布が、Guillain-Barré症候群及び類縁疾患で認められる抗ガングリオシド抗体と病態の相関を説明すると考えられ、AMAN及びAMSANではGM1やGD1aに対するIgG抗体が、Fisher症候群ではGQ1bやGT1aと反応するIgGが、paryngeal-cervical-brachial weaknessではGT1aとGQ1bに対するIgG抗体が頻繁に検出されます^{1,7,8)}。

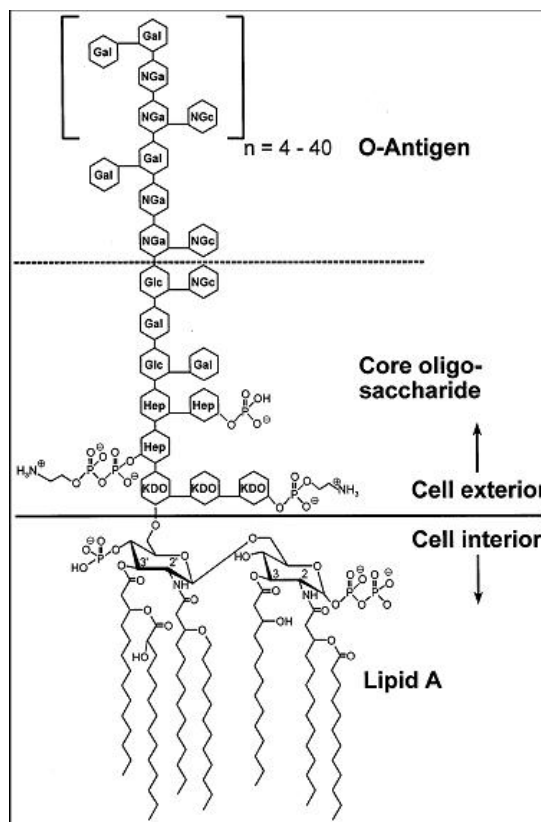
これに対して、*C. jejuni*の外膜には、ヒト神経組織のガングリオシドと交差反応性のある抗体産生を誘導するような糖鎖を含むLOSが発現していることがあります。グラム陰性菌の細胞外膜には、リポドAにコア糖鎖が結合し、その外側に多数の反復構造を持ったO抗原が結合したり多糖(LPS)が含まれていますが、O抗原を持たない、オリゴ糖鎖とリポドAの結合構造がLOSと呼ばれ、大腸菌やサルモネラ菌などがLPSを持つものに対して、インフルエンザ菌や淋菌はLOSを多く持っています⁹⁾。*C. jejuni*では、リポドAのコアにガラクトースが結合した構造のLOSが見られ、一部の菌株はこれにシアル酸を結合させるCampilobacter sialyltransferase (CstII)が発現しているため、シアル化が起こります。更にCtgA、CtgBと呼ばれる糖転移酵素の働きでGM1様の末端糖鎖構造を持ったLOSが形成され、これらにCstIIが作用することで、GD1a様、GT1a様の糖鎖構造に変わります。

興味深いことに、*C. jejuni*のCstII酵素には多型があり、51番目のアミノ酸残基がThr/Asnの場合はGM1様及びGD1a様の糖鎖を持つLOSが多く発現するが、GT1a様の糖鎖は作られず、一方51番目のアミノ酸がAsnの場合は、GT1a様糖鎖が効率良く作られると言います¹⁾。このような菌株による糖転位酵素活性の違いが、感染後免疫性多発神経障害の病型を決定付ける可能性があると考えられています。同様に、サイトメガロウイルス感染ではGM2に対する抗体産生が見られ、GM2は感覚神経に発現が多いので、AMSAN型のGuillain-Barré症候群につながると言われます⁸⁾。

学生の皆さんは、ガングリオシドの構造やその合成経路、細菌細胞壁の糖鎖構造を復習して下さい。

神経伝導検査ですが、生理学でも学習し、神経内科の講義でも聴くことになりますので、ここでは詳しく触れません。Guillain-Barré症候群の診断では脱髄型と軸索障害型の鑑別に用いられ、脱髄型では伝導速度が低下し、軸索型では活動電位の波高が低下します。但し、前述の通り病期によって典型的な変化が認められない場合があるので、可能であれば繰り返して検査することが必要になります。

Guillain-Barré症候群の治療については、単純血漿交換(血球と血漿を分離し、血漿をヒトアルブミン液で置換する)とヒト免疫グロブリン静注療法(IVIg)のみが、ランダム化比較試験で有効とされています⁶⁾。IVIgでは、ヒト免疫グロブリン400mg/kg/dayを、4～6時間かけてゆ



つくりと点滴静注することを5日間続けます。この治療法はIgA欠損症では禁忌です)。IgA欠損症はずっと以前の事例で扱っていますが、欧米では比較的頻度の高い原発性免疫不全症であり、症状が比較的軽症である場合も多いため、成人になる迄診断されないこともあります。IgA欠損者にヒト免疫グロブリン製剤を投与すると、免疫寛容のないIgAに対して抗体産生が起こり、「血清病」を発症する可能性があります。同様に、ヒト免疫グロブリン製剤に以前に感作され、過敏症反応を起こした既往のある患者にも、この治療法は禁忌となります。

血漿交換は、一回につき40ml/kgの血漿処理を行います。置換液に新鮮凍結血漿を使うべきではないとされ、アルブミンが用いられます。欧米の大規模治験で、血漿交換の至適回数は、5m以上歩ける軽症患者で2回、5m以上歩けない中等症以上の患者では4回とされています。

何れの治療も、診断からなるべく早く、できるだけ発症後7日以内から始めることが重要とされており、予後を決定的とも言われます。また、ランダム化比較試験により、経口・静注何れについても、糖質コルチコイド(ステロイド薬)の有効性は否定されており、使われることはありません。

事例4 (11月 7日・月曜日に提示)

K君はGuillain-Barré症候群には大きく分けて脱髄型と軸索障害型があること、軸索障害型は冒される神経組織の分布に応じて急性運動性軸索型ニューロパチー (acute motor axonal neuropathy: AMAN)と急性運動感覚性軸索型ニューロパチー (acute motor sensory axonal neuropathy: AMSAN)に分けられ、類縁疾患にMiller Fisher症候群 (Fisher症候群) などがあることを知りました。日本では欧米に較べて軸索障害型が多いのだそうです。また、自分の発症経過を考えると、「肉フェス」でカンピロバクターに感染し食中毒を起こしたことがきっかけになって、GM1ガングリオシドに対するIgG抗体ができてしまったらしいと考えました。

免疫学の講義を思い出したK君は、糖鎖抗原であるガングリオシドに対してIgG抗体ができるというのはどういうことだろうと不思議に思いました。

キーワード

- ☐ 脱髄型
- ☐ 軸索障害型
- ☐ AMAN, AMSAN
- ☐ Fisher症候群
- ☐ 肉フェス
- ☐ カンピロバクター
- ☐ GM1ガングリオシド
- ☐ 糖鎖抗原
- ☐ IgG抗体

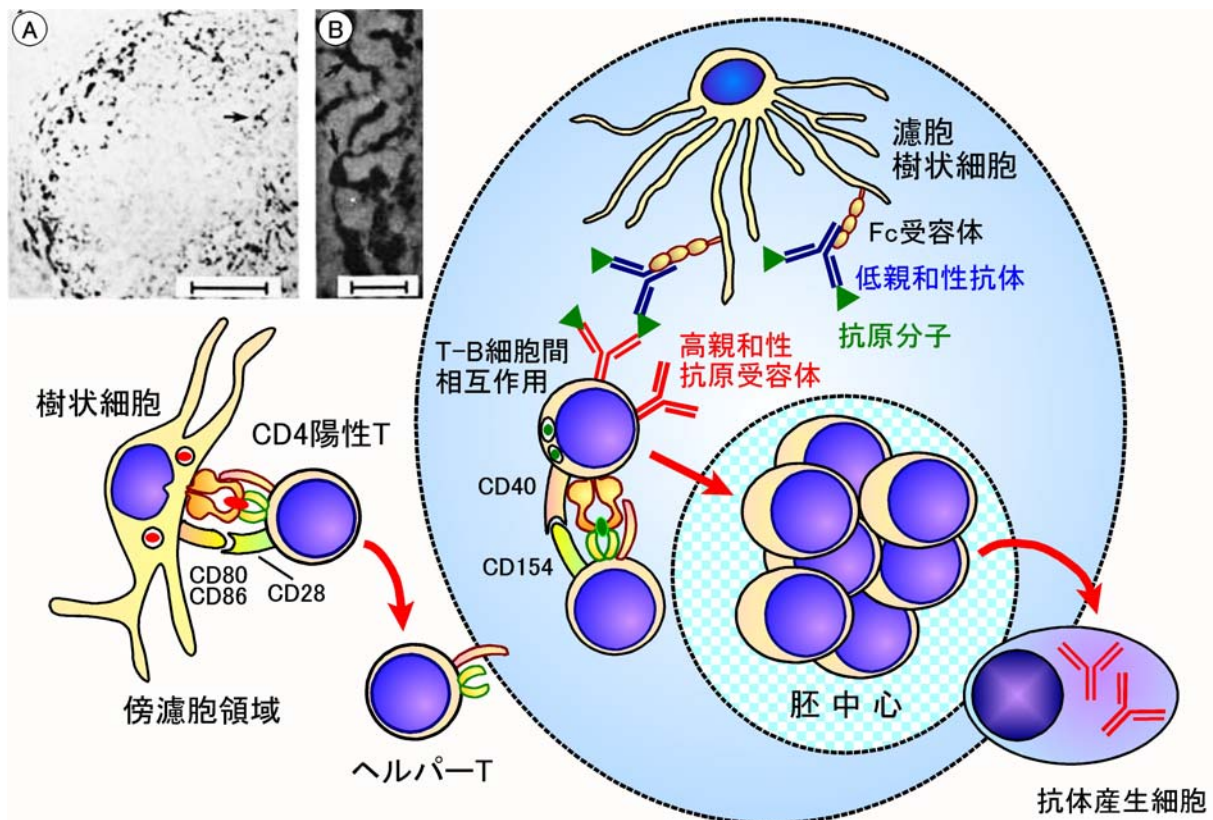
こんなことを考えてみよう

- ☐ 抗体各クラスの構造と機能の違いは何か
- ☐ クラススイッチの分子機構はどのようなものか
- ☐ 抗体産生に必要な細胞間相互作用はどのようなものか
- ☐ IgGへのクラススイッチはどのようにして起こるか
- ☐ 細菌の糖鎖抗原はどのような免疫反応を誘導するか
- ☐ 細菌の糖鎖抗原に対する抗体産生はどこで起こるか

解説

2週目の月曜日ですので、事例4を出す前に、先ず休み中の自己学習の成果をきちんと纏めて下さい。学生の皆さんは、Guillain-Barré症候群の病態と抗ガングリオシド抗体の関係を整理しているでしょうか？ *C. jejuni*のLOSの糖鎖構造と神経細胞ガングリオシドの分子相同性、神経系におけるガングリオシドの分布と抗体によって誘導される病態の関連を、先ず整理して下さい。

既に、講義では免疫系細胞の組織分布、免疫グロブリン分子の基本構成、アイソタイプ間の構造と機能の違いなどを教えています。また、免疫グロブリン遺伝子についても講義が終わり、今週はサイトカインとクラススイッチの関係にも触れます。事例4でK君は、「糖鎖に対する抗体がどうしてIgGになり得るのか」に疑問を感じていますが、これは細菌細胞壁の糖鎖抗原は、一般にT細胞非依存性抗原であると考えられるからです。



Bリンパ球が活性化して抗体産生細胞に分化する過程には、一般に二つのシグナルが必要です。一つは抗原受容体(BCR = 膜型免疫グロブリン)の架橋によりIgα/Igβから細胞内に伝達されるシグナルであり、もう一つはCD40などを介して細胞内に伝えられるシグナルです。一般に、タンパク質性の抗原に対する抗体産生にはT-B細胞間相互作用が必要であり、この際BCRで抗原を捉えたBリンパ球は、これをエンドソームに取り込んで分解し、MHC class II分子にペプチドとして提示します。同一のMHC class II-ペプチド複合体を認識するCD4陽性エフェクターT細胞、即ちヘルパーT細胞が、T細胞抗原受容体を介してこれを認識すると、CD40L (CD154)を発現し、抗原を取り込んで分解したB細胞に対してCD40からのシグナルを入れます。これにより、活性化されたB細胞は抗体産生細胞への分化を始めます。その際、ヘルパーT細胞の産生するサイトカインの種類が、クラススイッチの方向性を決定することになります。これらのしくみについては、今週の講義で詳しく触れます。このため、先天性のCD154欠損症ではクラススイッチが起こらず、血清中にはIgMのみが検出されます。

一方、細菌細胞壁の糖鎖など、反復構造を持つ高分子量の抗原に対しては、T細胞非依存性の抗体産生が起こります。T細胞非依存性の抗体産生を起こすのは、主に腹腔に分布するB1タイプのBリンパ球や、脾臓の辺縁帯(marginal zone)Bリンパ球で、これらの細胞は自己抗原と反応するとアポトーシスを起こし、自己反応性細胞がほぼ完全に排除されています。また、T細胞非依存性に抗体産生が起こるため、IgGへのクラススイッチは生じず、IgMを主体とする抗体が産生されます。実際、ABO式血液型の糖鎖に対する自然抗体は、腸内細菌の持つ交差反応性糖鎖抗原に対する抗体と考えられますが¹⁰⁾、そのため自己の持つ糖鎖には抗体は作られず(自己反応性B細胞アポトーシスの結果)、IgM抗体のみが作られます(従って、ABO式血液型抗原に対する自然抗体は胎盤を通過しない)。

それでは、Guillain-Barré症候群の場合、どうして*C. jejuni*のLOS抗原に対して「自己反応性の」IgG抗体が出来てしまうのでしょうか？

これはかなり難しい問題で、本当の答えはありません。しかし、前述の通り、*C. jejuni*感染では消化管でのIgA抗体産生に続き、腸間膜リンパ節でIgG抗体産生が起こるという点の一つ

のヒントになると考えます⁵⁾。即ち、この際にIgG抗体を産生するのは、B1 Bリンパ球や辺縁帯Bリンパ球ではなく、一般のBリンパ球であると考えられます。従って、その活性化にはヘルパーTリンパ球の存在が必要であり、ヘルパーTリンパ球の存在下で抗体産生が起こるため、IgGへのクラススイッチが生じると理解されます。

但し、この場合ヘルパーTリンパ球が認識するMHC class II分子上のエピトープはどのようなものなのでしょうか？以前は、リピド抗原を提示するCD1分子と、これに反応するNKT細胞が重要ではないかとの仮説がありましたが、現在では抗ガングリオシド抗体の産生にCD1/NKT経路は関与していないことが示されています¹¹⁾。一方で、糖鎖構造そのものがMHC class II分子によって提示可能であることを示した論文があります¹²⁾。

糖鎖そのものがMHC class II分子によって提示され、ヘルパーTリンパ球を活性化するというしくみがどれだけ一般化できるかは未知数ですが、糖鎖そのものでなくても、ガングリオシド様糖鎖と強く結び付いた細胞壁(外膜)上の細菌タンパク質があれば、それが自己ガングリオシドと反応するBリンパ球に取り込まれ、分解されてヘルパーT細胞に提示される可能性があります。実際、SLEなどで見られる抗DNA抗体の産生については、DNAそのものがMHC class II分子で提示される可能性はありません。しかし、DNAとヒストンの複合体をDNAと反応するBCRを介して結合したBリンパ球が、DNAと一緒にヒストンを取り込み、これを分解してMHC class II分子上にペプチドを提示し、ヒストン反応性のヘルパーT細胞が活性化して、IgG抗体の産生を誘導するというしくみが考えられています。

同様に、*C. jejuni*のガングリオシド様LOSと結合した何らかのタンパク質が、感染によって誘導されたヘルパーT細胞を活性化する可能性があります。その場合、リンパ節のBリンパ球については、B1 Bリンパ球や辺縁帯Bリンパ球と異なり、自己反応性BCRの除去は完全ではありませんので、自己の持つガングリオシド抗原と反応するBリンパ球が、*C. jejuni*のタンパク質(あるいはLOSの糖鎖そのもの?)を認識するヘルパーTリンパ球によって「T細胞バイパス」のしくみで活性化され、IgG抗体を産生するというスキームが考えられます。

このあたりの考察は、第2週の時点での学生の皆さんの理解を超えていると思いますが、第3週でのアレルギーや自己免疫病の講義に向かつての予習となればと期待します。

事例5（11月 9日・水曜日に提示）

ヒト免疫グロブリン静脈注射の効果か、発症から一月を過ぎるころから、K君の症状はだんだん良くなってきました。幸いにも呼吸筋の麻痺は起こらず、人工呼吸器を装着する必要はありませんでした。また、早くからリハビリを受け、弾力ストッキングを着用していたお陰か、深部静脈血栓症も生じませんでした。不整脈などの自律神経障害がなかったことも幸いでした。それでも、まだ一人で体を支えて病院の廊下を歩くのは大変です。

回復に向かってきたので、K君は病室のベッドにパソコンを持ち込んでGuillain-Barré症候群とAMANのことを調べ始めました。ガングリオシドに対する抗体ができると、どうして髄鞘や軸索の障害が起こるのでしょうか？

キーワード

- ☐ 呼吸筋麻痺
- ☐ 人工呼吸器
- ☐ リハビリ
- ☐ 弾力ストッキング
- ☐ 深部静脈血栓症
- ☐ 自律神経障害
- ☐ AMAN
- ☐ 髄鞘や軸索の傷害機構

こんなことを考えてみよう

- ☐ 抗体分子のエフェクター機能にはどのようなものがあるか
- ☐ IgG分子はどのようなエフェクター機能を発揮するか
- ☐ 抗体による組織傷害のメカニズムにはどのようなものがあるか

解説

Guillain-Barré症候群は一般に予後良好で、症状の極期は発症から4週間以内であり、その後は自然に回復に向かうと考えられていました。しかし、英国で行われた調査では、発症後1年間で8%の患者が死亡し、9%は神経症状が遷延化して、介助無しでは歩行不能のままだったとのことです。また、自力で走ることができるまでに回復した患者は、全体の62%に留まっていたと言います。予後不良因子は、高齢、先行感染が下痢症であること、発症時及び極期の麻痺が高度であること、神経伝導検査で軸索障害の所見があること、などとされます。しばしば死因結び付くのは、呼吸筋麻痺、球麻痺に伴う誤嚥、深部静脈血栓症からの肺梗塞、自律神経障害に伴う不整脈や血圧異常などです。

さて、幸い快方に向かってきたK君は、抗ガングリオシド抗体がどのようにして神経組織の障害に結び付くかを調べ始めました。

Guillain-Barré症候群における末梢神経組織の傷害機構については、剖検例の検討や、神経生検によって得られた組織を用いた病理学的検討が行われています^{13, 14)}。それによれば、AIDPにおける脱髄は神経根や脊髄神経節だけでなく、末梢神経系全域にわたって巣状、散在性に認められ、節性脱髄(segmental demyelination)の形態を示します。電顕的にはマクロファージを主体とする単核細胞浸潤が著明で、髄鞘の一部が離開し、そこにマクロファージの突起が侵入しているのが認められます。また、髄鞘が完全に失われた部分では、シュワン細胞の形成した基底膜の下にマクロファージが浸潤し、ミエリンを貪食する像が認

められます。免疫組織化学的には、明らかな脱髄を来していない有髄線維のシュワン細胞表面に補体C3dや膜侵襲複合体(MAC)の沈着を認める例があり、補体成分沈着が認められた有髄線維では、電顕的にマクロファージの突起侵入を伴うミエリンの離開があると言われます。このような観察から、AIDPでは何らかの原因による血液神経関門の破綻を契機として、末梢神経組織での補体の活性化とマクロファージの侵入が起こり、シュワン細胞表面に沈着した補体成分がマクロファージの突起侵入を引き起こして、ミエリンの離開と貪食破壊が進行すると考えられています。

AIDPでは発症に関わる自己抗体の存在が明らかにされていませんが、マンノース結合レクチン(MBL)の遺伝子多型がGuillain-Barré症候群の重症度と相関するとの報告があり¹⁵⁾、MBL活性の低い遺伝子型では症状が比較的軽度となることから、MBLを介する補体活性化が、神経組織傷害に関与している可能性も考えられます。

一方、AMAN/AMSANでは、脱髄病変や炎症細胞浸潤はごく僅かで、電顕的には軸索と髄鞘の間の軸索周囲腔にマクロファージの浸潤が見出されます。また、ランヴィエ絞輪部の距離開大が認められる場合、その部の軸索表面にマクロファージが接着する像が観察されることもあります。免疫組織化学では、ランヴィエ絞輪部の軸索に局限してC3dの沈着が見られ、MACの沈着も観察されています¹⁶⁾。これらの形態学的観察と、抗ガングリオシド抗体の存在、及びその病変組織分布との相関から、AMAN/AMSANやFisher症候群の場合、ランヴィエ絞輪部の軸索表面に抗ガングリオシドIgG抗体が結合して補体系を活性化し、C3bの結合から更にC5bの産生を経て、MACが軸索の細胞膜を傷害、アナフィラトキシン(C3a, C5a)によって遊走してきたマクロファージが、Fc受容体及び補体受容体を介して、傷害された軸索を貪食するというスキームが考えられています¹⁾。

事例6 (11月11日・金曜日に提示)

K君は、ランヴェイエ絞輪部の軸索や神経終末に抗ガングリオシド抗体が結合して補体が活性化され、膜侵襲複合体(MAC)によって軸索の細胞膜に孔が開くこと、そこにFc受容体や補体受容体を持ったマクロファージが浸潤し、髄鞘と軸索の間に入り込むらしいと知りました。また、破壊された軸索は、神経細胞の細胞体が傷害されなければゆっくりと再生するが、脱髄型における分節性の髄鞘傷害に較べて、軸索の再生には時間がかかることを知りました。

それにしても、抗ガングリオシド抗体が軸索の膜に結合して補体のMACができるというのは意外でした。確か、免疫学の講義で補体系が自己の正常細胞を攻撃しないよう、多数の制御因子が存在すると習った覚えがあります。補体系の制御因子は神経系の細胞に対しては機能しないのでしょうか？

キーワード

- ☐ ランヴェイエ絞輪
- ☐ 抗ガングリオシド抗体
- ☐ 補体
- ☐ 膜侵襲複合体(MAC)
- ☐ Fc受容体
- ☐ 補体受容体
- ☐ マクロファージ
- ☐ 軸索破壊
- ☐ 軸索の再生
- ☐ 補体系の制御因子

こんなことを考えてみよう

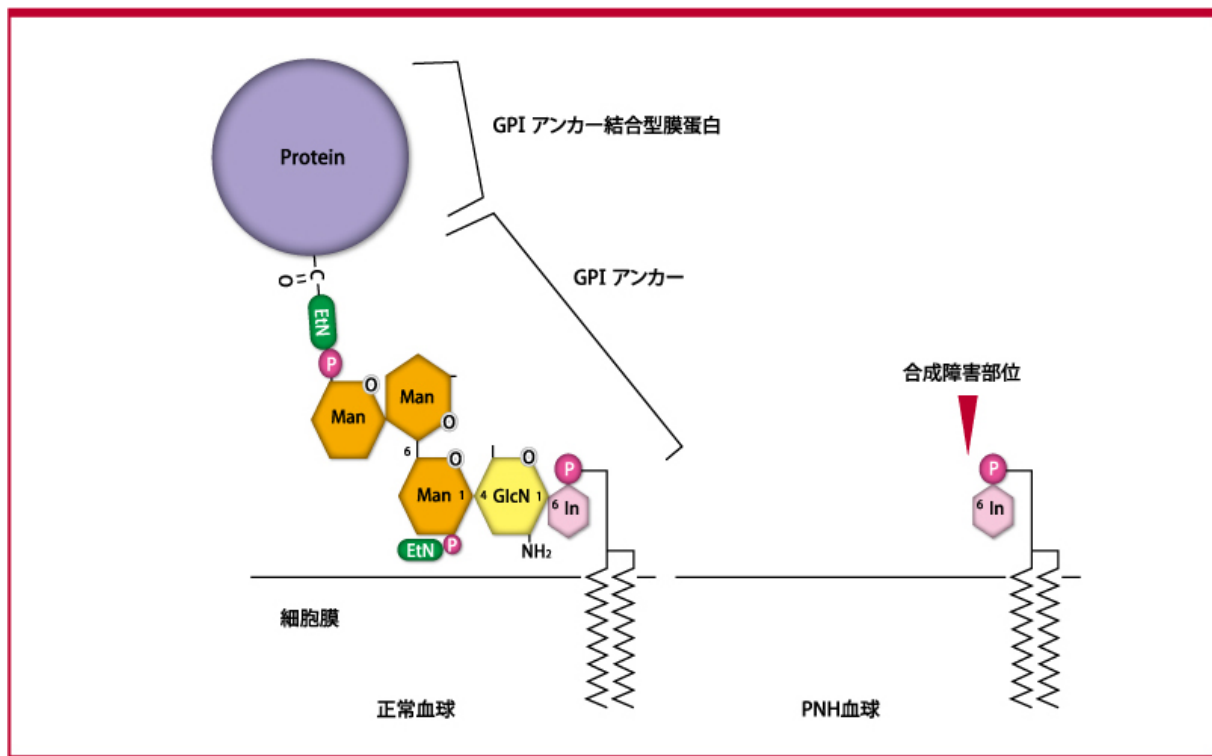
- ☐ 補体系はどのようにして活性化されるか
- ☐ 補体は、自己細胞を傷害できるか
- ☐ 補体系の制御因子にはどのようなものがあるか
- ☐ 神経細胞における補体系制御因子の発現はどうなっているか

解説

学生の皆さんは、既に休み前の講義(「補体と食細胞」)を通じて、補体やマクロファージについて一通りの理解を持っている筈です。

補体系の理解で大切なことの一つに、補体制御因子があります。補体制御因子の欠損や機能異常は、ヒトの多くの疾患の原因となり、国家試験に頻出するものもあるため、以前の事例でも採り上げています。補体は、血液中で加水分解により自然活性化を起こし易く(例えばC3チックオーバー)、これが微生物に対する感染防御に大いに役立っていますが(例えば、X染色体連鎖無ガンマグロブリン血症であっても、グラム陰性菌に対しては比較的抵抗性が保たれる)、一方で自己細胞、特に血球や血管内皮細胞がbystanderとして傷害される可能性を常に伴っています。そこで、自己正常細胞の表面で補体系が活性化しないよう、また、たとえ活性化しても細胞傷害に結び付かないよう、複数の補体制御因子が機能しています。

補体制御因子には、初期成分の活性化を抑制するC1 inhibitorやfactor H、DAFなどがありますが、MACによる細胞膜損傷を防ぐ同種制限因子CD59は特に重要です。CD59は、細胞膜上に発現して補体後期成分であるC8とC9に結合することにより、自己細胞膜に潜り込



んだC5b67複合体へのC8結合に続いて起こる、C9の重合を阻害します。

補体系制御因子が、血球系細胞の細胞膜を保護する上で生理的に重要な機能を担っていることは、発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) の存在から明らかです¹⁷⁾。PNHは、GPIアンカー生合成異常を後天的に獲得した異常赤血球集団が出現し、CD59とDAFの膜発現欠損のためにそれら異常赤血球が補体活性化によって破壊され、溶血性貧血となる疾患です。

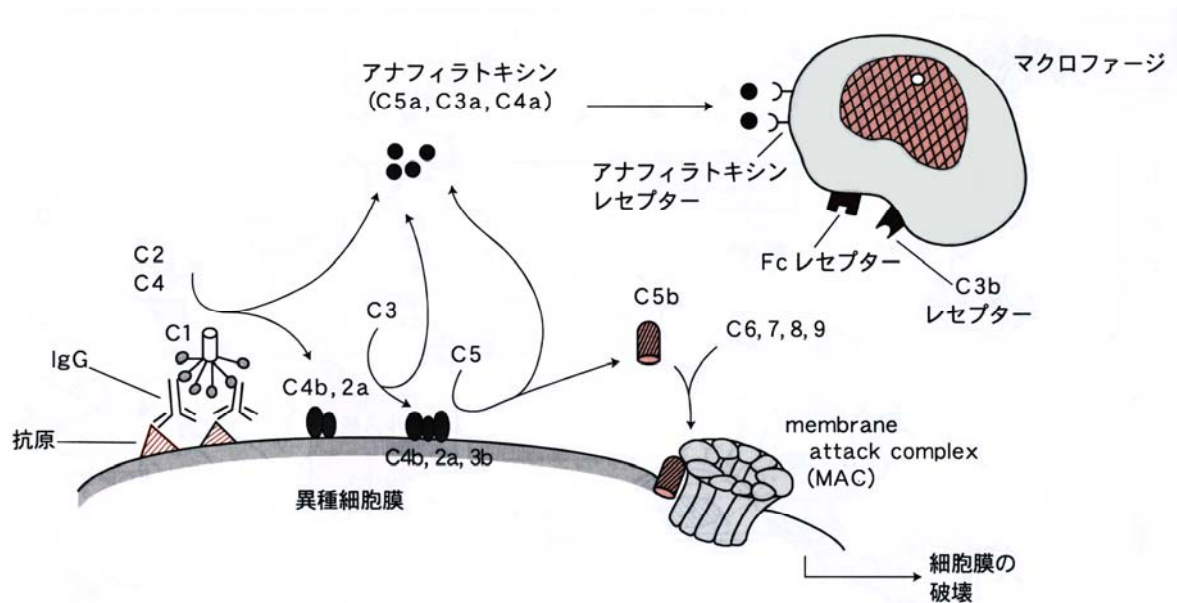
PNH患者ではCD59やDAFの遺伝子は正常ですが、赤血球膜表面のCD59及びDAF発現が欠損します。これは、CD59やDAFがグリコシルフォスファチジルイノシトール (GPI) アンカーを介して細胞膜表面に結合するタンパク質であるため、PNH患者では小胞体でGPIを生成するGPI-Nアセチルグルコサミン転移酵素複合体に、体細胞突然変異により後天的な欠損を生じます。実際に変異が生じるのは、GPIアンカー合成の最初のステップである糖転移反応 (N-アセチルグルコサミンをフォスファチジルイノシトールに転移する) を触媒するGPI-N-acetylglucosaminyltransferase (GPI-GnT) の活性部位をコードするPIG-Aで、この遺伝子の変異は殆どの正常人でも末梢血細胞にごく僅かに認められます。PNHの患者では、好中球減少症や血小板減少症、再生不良性貧血など、何らかの骨髄細胞異常を伴うものが多く、正常の造血幹細胞が減少する一方で、PIG-A変異を伴った異常造血幹細胞が選択的にクローンを増やすことにより、DAFとCD59を欠く赤血球が多くを占めるようになると考えられています。

このように、血球系細胞や血管内皮細胞では、その細胞膜にCD59が多く発現しているため、MACによる細胞傷害から免れています。

それでは、神経系組織におけるCD59の発現はどうなっているのでしょうか？神経系の細胞にも、CD59は生理的に発現しています¹⁸⁾。実際、末梢神経組織の神経細胞やシュワン細胞でのCD59発現が確認されていますが、生体組織内でのこれら細胞におけるCD59の発現量は、血管内皮細胞におけるそれよりもずっと低いようです。従って、抗ガングリオシド抗体の結合による補体依存性の軸索障害やシュワン細胞傷害は、CD59によってある程度防げる筈ですが、その発現量が低いため、十分ではないと言うことでしょう。普段血液神経関門の存在により抗体や補体による攻撃から守られている神経系組織では、CD59発現の必要性

は低いとも言えます。

興味深いことに、最近先天性のCD59欠損症患者で、慢性の溶血性貧血と共に反復性の免疫依存性多発神経障害が発症した例が報告されています¹⁹⁾。このような家系の存在は、補体MACが神経組織の細胞傷害に関与しているという概念を支持します。



事例7 (11月14日・月曜日に提示)

補体による神経系細胞の傷害に関するK君の疑問を聞いたM先生は、最近の報告として、CD59の変異で溶血性貧血と共に反復性の多発神経障害を起こしたという例があることを教えてくださいました。K君は、その話を聞いて発作性夜間血色素尿症 (proxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) のことを講義で聴いたのを思い出しました。M先生は、「よく知っているね」とK君を褒め、「実は、PNHの治療に補体活性化を抑制する抗体医薬が使われているんだけど、最近同じ抗体医薬をGuillain-Barré症候群に使うという治験が進んでいるんだ」と教えてくださいました。

K君は、抗体医薬はそんなところまで実用化が進んでいるのだと驚きました。

キーワード

- ☐ CD59
- ☐ 溶血性貧血
- ☐ 発作性夜間血色素尿症
- ☐ 補体活性化
- ☐ 抗体医薬
- ☐ 治験

こんなことを考えてみよう

- ☐ 補体系の活性化はどのような順序で起こるか
- ☐ 発作性夜間血色素尿症とはどのような病気か
- ☐ 抗体医薬にはどのようなものがあるか
- ☐ 抗体医薬にはどのような種類のものがあるか
- ☐ 抗体医薬はどのようにして作られるか

解説

学生の皆さんは、週末に補体系の制御機構を復習してきたでしょうか？

さて、補体の活性化で重要な役割を果たすのはC3ですが、後期成分の活性化はC4b2a3b複合体によるC5の活性化、即ちC5転換酵素活性によって始まります。補体系の要であるC3の活性化を抑制してしまうと、C3bが異物表面に結合しなくなり、C3b受容体を介するオプソニン化も、赤血球のC3b受容体を介する免疫複合体の処理も起こらなくなってしまいます。従って、PNHなど、MACによる自己細胞膜の傷害を防ごうとする場合、C3ではなく、C5を標的とするのが合理的です。

欧米で2006年に、我が国でも2010年に認可された抗体医薬エクリズマブ (Eculizumab、商品名: ソリリス) は、C5に結合してC5転換酵素による活性化を阻害する、ヒト化モノクローナル抗体です。エクリズマブは点滴静注によって投与されますが、その効果は絶大で、血管内溶血の指標であるLDH値は治療開始直後から速やかに低下し、約半数の症例では輸血が不要になるとされます¹⁷⁾。但し、感染防御に補体の役割が大きいナイセリア菌などに対する抵抗性が低下しますので、治療開始前にワクチン接種を行います。

AMAN/AMSANにおける軸索障害の機構が抗ガングリオシド抗体による補体活性化であり、MACが細胞膜傷害に重要な役割を果たしているという仮説が正しいなら、PNHと同様、エクリズマブはAMAN/AMSANの治療に有効な筈です。実際、マウスモデルではその有効性が示されています²⁰⁾。既にPNHに対して認可を受けているエクリズマブのGuillain-Barré症候群への適応拡大を期待して、現在ヨーロッパと日本でランダム化比較試験が進行中です。

ここでは、学生の皆さんに抗体医薬について自己学習して貰うことが目的です。抗体医薬については、過去3年間のテュートリアルで繰り返し事例の中に出て来ていますので、過去の事例を復習させ、抗体医薬の種類、現在どのような疾患に対して認可されているのか、その有効性はどうか、そして抗体医薬の定常部は、何故ヒトのIgG1でなければいけないのかなどを、水曜日にかけて考えて下さい。

事例8 (11月16日・水曜日)

11月16日(水)には事例の提示はしません。事例7に対する自己学習の成果を発表させ、これまでの事例を一つの流れとして纏め、全体像を理解するよう指導して下さい。

文献

- 1) Yuki, N., H.-P. Hartung. Guillain-Barré syndrome. *N. Engl. J. Med.* 366: 2294-2304, 2012.
- 2) Willison, H. J., B. C. Jacobs, P. A. van Doorn. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 388: 717-727, 2016.
- 3) van Doorn, P. A., L. Ruts, B. C. Jacobs. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 7: 939-950, 2008.
- 4) 厚生労働省. カンピロバクター食中毒予防について(Q&A).
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000126281.html>
- 5) Willison, H. J., C. S. Goodyear. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends in Immunol.* 34: 453-459, 2013.
- 6) 日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同 治療ガイドライン(案) ギラン・バレー症候群(GBS)/慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)治療ガイドライン.
- 7) Wakerley, B. R., N. Yuki. Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 15: 847-849, 2015.
- 8) van Sorge, N. M., W.-L. van der Pol, M. D. Jansena, L. H. van den Berg. Pathogenicity of anti-ganglioside antibodies in the Guillain-Barré syndrome. *Autoimmunity Rev.* 3: 61-68, 2004.
- 9) 山崎 良平. 細菌感染と糖鎖 病原性細菌の糖鎖抗原, リポオリゴ糖の構造とその病原性における役割. *化学と生物* 41: 15-21, 2003.
- 10) Willison, H. J. The immunobiology of Guillain-Barré syndromes. *J. Peripheral Nervous System* 10:94-112, 2005.
- 11) Matsumoto, Y., N. Yuki, L. Van Kaer, K. Furukawa, K. Hirata, M. Sugita. Guillain-Barré syndrome-associated IgG responses to gangliosides are generated independently of CD1 function in mice. *J. Immunol.* 180: 39-43, 2008.
- 12) Cobb, B. A., Q. Wang, A. O. Tzianabos, D. L. Kasper. Polysaccharide processing and presentation by the MHCII pathway. *Cell* 117: 677-687, 2004.
- 13) 中野 雄太, 神田 隆. ギラン・バレー症候群の末梢神経病理. *BRAIN and NERVE* 67: 1329-1339, 2015.
- 14) 小池 春樹, 祖父江 元. ギラン・バレー症候群の病理所見. *医学のあゆみ* 226: 135-138, 2008.
- 15) Hafer-Macko, C., S.-T. Hsieh, C. Y. Li, T. W. Ho, K. Sheikh, D. R. Cornblath, G. M. McKhann, A. K. Asbury, J. w. Griffin. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann. Neurol.* 40: 635-644, 1996.
- 16) Geleijns, K., A. Roos, J. J. Houwing-Duistermaat, W. van Rijs, A. P. Tio-Gillen, J. D. Laman, P. A. van Doorn, B. C. Jacobs. Mannose-binding lectin contributes to the severity of Guillain-Barré syndrome. *J. Immunol.* 177: 4211-4217, 2006.
- 17) 木下 タロウ. 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH). 補体への招待(大井 洋之, 木下 タロウ, 松下 操 編集). *Medical View*, 2011: pp148-158.
- 18) Vedeler, C., E. Ulvestad, L. Bjørge, G. Conti, K. Williams, S. Mørk, R. Matre. The

- expression of CD59 in normal human nervous tissue. *Immunology* 82: 542-547, 1994.
- 19) Nevo, Y., B. Ben-Zeev, A. Tabib, R. Straussberg, Y. Anikster, Z. Shorer, A. Fattal-Valevski, A. Ta-Shma, S. Aharoni, M. Rabie, S. Zenvirt, H. Goldshmidt, Y. Fellig, A. Shaag, D. Mevorach, O. Elpeleg. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. *Blood* 121: 129-135, 2013.
- 20) Halstead, S. K., F. M. P. Zitman, P. D. Humphreys, K. Greenshields, J. J. Verschuuren, B. C. Jacobs, R. P. Rother, J. J. Plomp, H. J. Willison. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain* 131: 1197-1208, 2008.
- 21) 三澤 園子. ギラン・バレー症候群の新規治療の現状と展望. *BRAIN and NERVE* 67: 1421-1428, 2015.